

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-131791

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和57年(1982) 8月14日

C 07 D 487/04

1 2 8

8115-4C

513/04

1 1 1

6580-4C

// A 61 K 31/38

A D Z

発明の数 2

31/55

A D U

審査請求 未請求

A D Z

(C 07 D 513/04

277/00

243/00 )

(全 12 頁)

⑭ ベンゾジアゼピン誘導体およびその製造法

⑫ 発明者 戸塚善三郎

豊中市上新田 4-16-13-121

⑯ 特 願 昭56-216205

⑫ 発明者 村田正好

⑰ 出 願 昭56(1981)12月28日

箕面市瀬川 2-5-5

優先権主張 ⑱ 1980年12月31日 ⑲ イギリス  
(GB) ⑳ 8041626

⑰ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

大阪市東区道修町 4丁目 3番地

⑫ 発明者 高谷隆男

⑭ 代理人 弁理士 青木高

川西市水明台 1-5-87

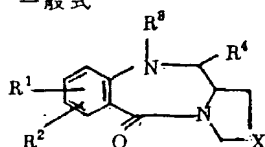
明 細 書

1. 発明の名称

ベンゾジアゼピン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式



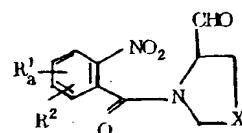
[式中、R<sup>1</sup>はヒドロキシ基、

R<sup>2</sup>は低級アルコキシ基を意味し、

R<sup>3</sup>は水素を意味しかつ R<sup>4</sup>は低級アルコキシ基を意味するかまたは R<sup>3</sup>と R<sup>4</sup>とがいっしょになって N-C結合を形成すること意味する。

Xは >CH-OH、>S、>C=O、>C=CHCN または R<sup>5</sup>が低級アルコキシ基である >C=N-R<sup>5</sup>を意味する]で示される化合物。

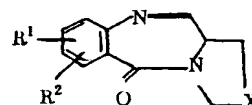
2) (a) 一般式



[式中、R<sup>1</sup>はヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、

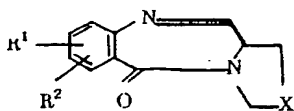
R<sup>2</sup>は低級アルコキシ基、

Xは >CH-OH、>S、>C=O、>C=CHCN または R<sup>5</sup>が低級アルコキシ基である >C=N-R<sup>5</sup>を意味する]で示される化合物を接触還元し、一般式

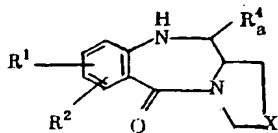


[式中、R<sup>1</sup>はヒドロキシ基を意味し、R<sup>2</sup>および Xは前と同じ意味である]で示される化合物を得るか、または

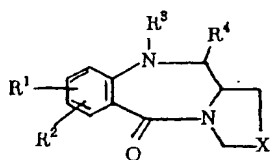
(b) 一般式



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $X$  はそれぞれ前と同じ意味〕で示される化合物に低級アルカノールを反応させて、一般式



〔式中、 $R_a^4$  は低級アルコキシ基を意味し、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $X$  はそれぞれ前と同じ意味である〕で示される化合物を得ることを特徴とする一般式



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $X$  は前と同じ意味であり、 $R^3$  は水素を意味しかつ  $R^4$  は低級アルコキシ基

〔式中、 $R^1$  はヒドロキシ基、

$R^2$  は低級アルコキシ基を意味し、

$R^3$  は水素を意味しかつ  $R^4$  は低級アルコキシ基を意味するかまたは  $R^3$  と  $R^4$  がいっしょになって  $N-C$  結合を形成することを意味し、

$X$  は  $>CH-OH$ 、 $>S$ 、 $>C=O$ 、 $>C=CHCN$  または  $R^5$  が低級アルコキシ基である  $>C=N-R^5$  を意味する〕で示することができる。

上記定義において、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  における低級アルコキシ基の好適な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、第3級ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等のような炭素原子1～6個を有するアルコキシ基が挙げられるが、特に好ましくは  $C_1 \sim C_3$  の低級アルコキシ基である。

この発明のベンゾジアゼピン誘導体は下記に示す種々の方法によって製造することができる。

#### 方法 I

を意味するかまたは  $R^3$  と  $R^4$  がいっしょになって  $N-C$  結合を形成することを意味する) で示される化合物の製造法。

#### 3. 発明の詳細な説明

この発明は新規ベンゾジアゼピン誘導体に関する。さらに詳しくは抗菌活性および抗腫瘍活性を有する新規ベンゾジアゼピン誘導体、その製造法およびその医薬組成物に関する。

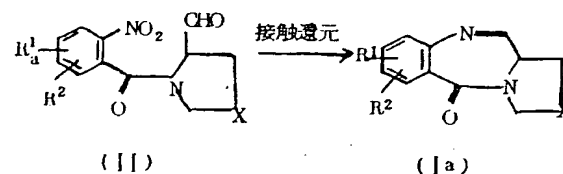
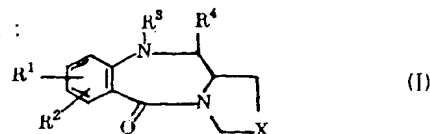
すなわち、この発明の一つの目的は抗菌剤および抗腫瘍剤として有用な新規ベンゾジアゼピン誘導体を提供することにある。

この発明のもう一つの目的はベンゾジアゼピン誘導体の製造法を提供することにある。

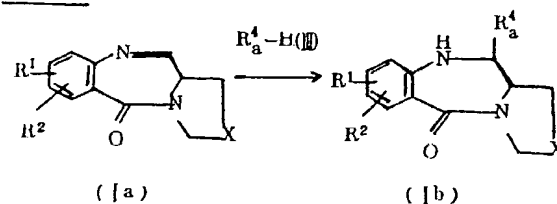
この発明のさらにもう一つの目的はベンゾジアゼピン誘導体を主成分とする医薬組成物を提供することにある。

この発明によるベンゾジアゼピン誘導体は、

一般式：



#### 方法 II



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $X$  はそれぞれ前と同じ意味であり、

$R_a^1$  はヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、

$R_a^4$  は低級アルコキシ基をそれぞれ意味する〕。

上記製造法を以下さらに詳細に説明する。

#### 方法 I

目的化合物〔Ia〕は化合物〔II〕を接触還元に付すことにより製造することができる。

原料化合物〔Ⅰ〕は新規であり、後述の方法によって製造することができる。

$R_a^1$ における保護されたヒドロキシ基の保護基は慣用の保護基であればよく、好ましくはベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジルなどのような置換もしくは非置換アラルキル基である。

接触還元は、たとえばパラジウム-炭素、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム炭酸バリウム等の慣用の接触還元用触媒を用いて行なわれる。

反応は通常、たとえばテトラヒドロフラン、酢酸エチル等の不活性溶媒中、冷却下ないしは加温下の温度範囲で行なわれる。さらに上記反応条件に加えてこの反応を低級アルカノール中に行なってもよい。しかしながら、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルカノールを溶媒としてこの反応に使用する場合には、反応系内に目的化合物〔Ⅰa〕と共に目的化合物〔Ⅰb〕も生成するが、この場合もこの発明の範囲内に含まれ、そのような場合には目的化合物〔Ⅰa〕と〔Ⅰb〕

とは慣用の方法によって単離、精製することができる。

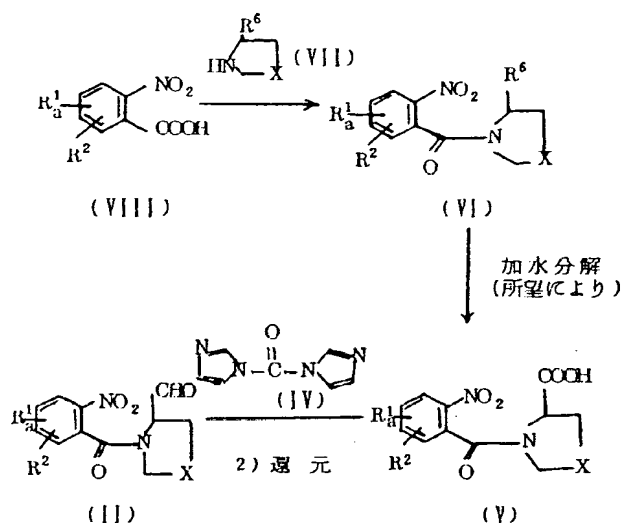
#### 方法Ⅱ

化合物〔Ⅰb〕は化合物〔Ⅰa〕を低級アルカノール〔Ⅲ〕と反応させることにより製造することができる。

この反応は通常、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルカノール〔Ⅲ〕中、冷却下ないしは加温下の温度範囲で行なわれる。

前記方法ⅠおよびⅡによって製造した目的化合物〔Ⅰa〕および〔Ⅰb〕は慣用の方法により単離、かつ精製することができる。

前記方法ⅠおよびⅡの原料化合物〔Ⅰ〕の製造法を以下反応式により説明する。



〔式中、 $R_a^1$ 、 $R^2$ およびXはそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^6$ はカルボキシ基またはエステル化されたカルボキシ基を意味する〕

#### 製造法 A

化合物〔Ⅰ〕は化合物〔Ⅲ〕またはそのカルボキシ基における反応性誘導体を化合物〔Ⅶ〕と反応させることにより製造することができる。

原料化合物〔Ⅲ〕には既知化合物および新規化合

物が含まれる。既知化合物、たとえば2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシ安息香酸はザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス、第30巻、第341頁に記載されている方法で製造することができ、新規化合物もこの方法に準じて製造することができる。

もう一つの原料化合物〔Ⅶ〕にも新規化合物が含まれる。数種の新規化合物は後述の実施例で示す方法により製造することができ、その他の新規化合物もその方法に準じて製造することができる。

化合物〔Ⅶ〕の $R^6$ におけるエステル化されたカルボキシ基の好適な例としては、たとえばジフェニルメトキシカルボニル等のようなアル(低級)アルコキシカルボニル基が挙げられる。

化合物〔Ⅶ〕の反応性誘導体の好適な例は、たとえば酸塩化物、酸臭化物等の酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化エステルなどのような一般的によく利用される反応性誘導体である。

原料化合物として遊離酸〔Ⅲ〕を使用する場合に、反応を慣用の縮合剤の存在下に行なうことが

望ましい。

反応は通常、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ピリジンのような溶媒もしくはそれらの混合物中で行なわれる。

この反応は好ましくは、慣用の有機塩基もしくは無機塩基の存在下に行なわれる。

この反応は冷却下ないしは室温の温度範囲で行なうことが望ましい。

Xが $>\text{CH}-\text{OH}$ を意味する目的化合物〔VI〕をこの反応によって製造する場合、この目的化合物を慣用の酸化剤（たとえばジョーンズ試薬、モファット試薬など）で酸化することによって、さらにXが $>\text{C}=\text{O}$ である化合物〔VIb〕に転換することができる。

#### 製造法 B

化合物〔V〕は $\text{R}^6$ がエステル化されたカルボキシ基である化合物〔VI〕を加水分解することによって製造することができる。

加水分解は一般的に利用される加水分解法によ

アルカリ土金属等のような慣用の還元剤が挙げられる。

反応は通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の不活性溶媒中、冷却下ないしは加温下の温度範囲で行なわれる。

この発明の目的化合物〔I〕は抗腫瘍活性および抗菌活性を有するので、抗腫瘍剤および抗菌剤として人および動物の疾患治療用として有用である。

この発明の代表的化合物の抗腫瘍活性試験結果を以下に示す。

#### 試験

##### (1) 試験化合物

試験化合物番号	化 学 式
1	
2	

って行なうことができるが、たとえばアニソールなどのカチオン捕捉剤の存在下にトリフルオロ酢酸を用いて行なうことが望ましい。

この反応はジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒を用いて、もしくは溶媒を用いずに行なうことができ、冷却下ないしは加温下の温度範囲で行なわれる。

上記製造法 A によって、 $\text{R}^6$ がカルボキシ基である化合物〔VI〕が得られる場合には、この化合物はこの製造法 B を経由せず、直接に次の製造法 C の原料化合物〔V〕として使用することができる。

#### 製造法 C

化合物〔I〕は化合物〔V〕を化合物〔IV〕と反応させ、生成した化合物を次いで還元剤により還元することによって製造することができる。

この反応に使用すべき還元剤の例としては、水素化アルミニウムリチウムなどのような水素化アルミニウムアルカリ金属もしくは水素化アルミニウムアルカリ土金属；水素化ホウ素リチウム等の水素化ホウ素アルカリ金属もしくは水素化ホウ素

#### (2) 試験方法

生後 6 週間以上経過し、雄の体重が 18 g を超え、雌の体重が 17 g を超える BDF<sub>1</sub> 系雌および雄マウスを試験に使用した。リンパ性白血病細胞 (P388) を 6~7 日毎に DBA/2 マウスに腹水細胞の腹腔内接種法により移入した。試験化合物をメチルセルローズ水溶液に溶解した。この試験においてはマウスへの白血病細胞接種 24 時間後に、試験化合物を各投与群にそれぞれ 50 mg/kg (コントロール群にはメチルセルローズ水溶液のみ) の投与量で 1 日 1 回、計 4 日間腹腔内投与した。試験化合物の白血病における抗腫瘍活性をコントロールに対す寿命の延長度 ( $\text{ILS} = \frac{T}{C} \times 100 - 100$ ) によって表わした。式中、T は投与群の平均生存期間 (MST)、C はコントロール群の平均生存期間を意味する。

試験結果を次の表に示す。

#### (3) 試験結果

リンパ性白血病 P<sub>388</sub> に対する試験化合物の抗腫瘍性

試験化合物 番号	マウス数 (匹)	投与量/1日 (mg/Kg)	MST (日数)	ILS (%)
1	10	50	11.5	28
2	10	50	11.0	22
コントロール	10	0	9.0	-

この出願の抗菌組成物ならびに抗腫瘍組成物は、たとえば活性を有する目的化合物〔I〕を主成分とし、外用、腸溶用、経口用もしくは非経口用に適した医薬用有機もしくは無機担体もしくは賦形剤と混合して、固体状、半固体状もしくは液状の剤形で使用することができる。

有効成分はたとえば、通常の無毒の医薬として許容される担体と混合し、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、液剤、乳剤、懸濁剤その他使用に適した形で使用してもよい。使用しうる担体は水、ブドウ糖、乳糖、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、でん粉ペースト、マグネシウムトリシリケート、タルク、とうもろこしでん粉、ケラチン、コロイドシリカ、馬鈴薯でん粉、尿素そ

他の製剤化に適した固体状、半固体状もしくは液状の担体であり、また補助的に安定剤、濃厚化剤、着色剤および芳香剤などを加えてもよい。抗菌組成物はまた、有効成分が製剤中で抗菌活性を安定に維持するように、保存剤もしくは静菌剤を含んでいることもできる。有効成分〔I〕は病原菌感染症の症状、もしくは腫瘍の症状に応じて所望の効果を発揮するのに十分な量の抗菌組成物および抗腫瘍組成物中に含有させればよい。

この組成物を人に適用する場合、静脈内投与、筋肉内投与もしくは経口投与することが望ましい。目的化合物〔I〕の投与量もしくは有効量は治療すべき個々の患者の年齢および状態によって変化するが、人もしくは動物に投与する有効成分の1日量は通常1～1000mg/Kg体重の範囲で選択される。

ベンゾジアゼピン誘導体〔I〕の製造に使用する原料化合物は下記のような方法で製造することができる。

#### 製造例 1

(1) 2-ニトロ-4-(2-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイルクロリド(9g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を4-ヒドロキシ-L-プロリン(3.86g)、トリエチルアミン(5.95g)および水(40ml)の混合物に加えた。この反応液を常温で10分間攪拌し、減圧濃縮した。残った水溶液を濃塩酸でpH1.5に調整した。析出した沈殿を濾取、水洗して、五酸化リンで乾燥した後、エタノールから再結晶して、1-[2-ニトロ-4-(2-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-4-ヒドロキシ-L-プロリン(10.9g)を得た。融点219～220℃。

IR(ヌジョール): 1720, 1635 $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.0-2.4(2H, m), 3.08

(1H, d, J=11Hz), 3.55(1H, dd, J=11Hz, 5Hz), 3.97(3H, s), 4.17-4.5(1H, m), 4.47(1H, t, J=8Hz), 4.9-5.3(1H, ブロード s), 5.62(2H, s), 6.95(1H, s), 7.47-7.97(3H, m), 8.18(1H, d, J=8Hz),

元素分析( $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_{10}$ として)

計算値 C、52.06; H、4.15; N、9.11

測定値 C、51.95; H、3.95; N、9.08

(2) 1-[2-ニトロ-4-(2-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-4-ヒドロキシ-L-プロリン(6.17g)と1,1-カルボニルジイミダゾール(4.35g)と乾燥テトラヒドロフラン(100ml)との混合物を窒素ガス雰囲気中、40℃で1時間攪拌した。この溶液に水素化アルミニウムリチウム(0.5gを2回)を-10℃で攪拌下に加えた。混合物を同じ温度で10分間攪拌した後、水(10ml)を加えた。生成した沈殿を濾別し、濾液を酢酸でpH6に調整し、減圧蒸留に付した。残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して活性炭処理し、濾過後減圧下に蒸発乾固して、1-[2-ニトロ-4-(2-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-4-ヒドロキシ-L-2-ピロリジンカルブアルデヒド(4.5g)を得た。分析用試料

はテトラヒドロフランから再結晶した。融点190  
~192℃(分解)

IR(ヌジョール)  $\nu_{\max}$ : 1740, 1620  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 1.87-2.27(2H, m),  
2.98(1H, dd,  $J=10\text{Hz}$ , 3.4Hz), 3.56(1H,  
dd,  $J=10\text{Hz}$ , 4Hz), 4.10-4.5(2H, m), 4.7  
-5.0(1H, m), 5.63(2H, s), 7.14(1H, s),  
7.5-8.0(3H, m)

## 製造例 2

(1) 製造例 1(1)の方法と同様にして下記化合物を製  
造した。

1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-  
メトキシベンゾイル)-4-ヒドロキシ-L-  
プロリン

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 1.9-2.3(2H, m), 2.83  
-3.2(1H, ブロード d,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.51(2H,  
dd,  $J=11\text{Hz}$ , 5Hz), 3.93(3H, s), 3.8-  
4.13(1H, m), 4.13-4.7(2H, m), 5.26(2H,  
s), 6.9(1H, s), 7.43(5H, s), 7.83(1H, s)

(2) 1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-

ル(1.94g)と乾燥テトラヒドロフラン(100  
 $\text{ml}$ )との混合物を40℃で2時間撹拌した。この  
溶液を水素化アルミニウムリチウム(150mg)と  
乾燥テトラヒドロフラン(100  $\text{ml}$ )との混合物に  
窒素ガス雰囲気中、-10℃で滴下した。この混  
合物にさらに水素化アルミニウムリチウム(50  
mgを2回)を追加し、混合物を-10℃で20分  
間撹拌した。この混合物に水(200  $\text{ml}$ )と酢酸エ  
チル(100  $\text{ml}$ )とを-20℃で加えた。不溶物を  
濾別した後、母液の有機層を分離して取り、水洗  
後硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭処理して濾  
過した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸  
エチル中で粉末化した後、濾取して、1-(2-  
ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシベン  
ゾイル)-4-オキソ-L-2-ピロリジンカル  
ブアルデヒド(1.2g)を得た。

IR(ヌジョール)  $\nu_{\max}$ : 1730, 1635  $\text{cm}^{-1}$

## 製造例 3

(1) 2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ  
)-5-メトキシベンゾイルクロリド(5.13g)

メトキシベンゾイル)-4-ヒドロキシ-L-プ  
ロリン(3.3g)とアセトン(100  $\text{ml}$ )との混  
合物に窒素ガスを吹込みながらジョーンズ試薬(  
9  $\text{ml}$ )を加えた。この混合物を常温で10分間撹  
拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エ  
チルを加えた。有機層を傾斜して取り、水洗後硫  
酸マグネシウムで乾燥し、活性炭処理して濾過し、  
溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル-ジ  
イソプロピルエーテル中で粉末化し、濾取して、  
1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-メ  
トキシベンゾイル)-4-オキソ-L-プロリン  
(1.75g)を得た。

IR(ヌジョール)  $\nu_{\max}$ : 1760  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 2.2-3.4(2H, m), 3.4  
-4.0(2H, m), 3.94(3H, s), 4.08-4.6(1H,  
m), 5.24(2H, s), 7.0(1H, s), 7.42(5H, s),  
7.8(1H, s)

(3) 1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-  
メトキシベンゾイル)-4-オキソ-L-プロリ  
ン(1.65g)とN,N'-カルボニルジイミダゾ-

の乾燥テトラヒドロフラン(60  $\text{ml}$ )溶液をL-  
4-チアゾリンカルボン酸(2.05g)とトリエチ  
ルアミン(4.2g)と水(70  $\text{ml}$ )との混合物に常  
温で撹拌しながら加えた。混合物を1時間撹拌し、  
次いで減圧濃縮した。残った水溶液を濃塩酸でpH  
3に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水  
洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、活性炭処理し  
て濾過した。母液を減圧下に蒸発乾固した。残渣  
をエタノールから再結晶して、3-(2-ニトロ  
-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メト  
キシベンゾイル)-L-4-チアゾリンカルボ  
ン酸(5.13g)を得た。融点115~117℃。

IR(ヌジョール)  $\nu_{\max}$ : 3500, 1730, 1630  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 3.0-3.5(2H, m), 3.98  
(3H, s), 4-5.2(3H, m), 5.43(2H, s), 7.0  
(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.73(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7.85(1H, s), 8.27(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(2) 3-(2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジ  
ルオキシ)-5-メトキシベンゾイル)-L-4-  
チアゾリンカルボン酸(1.7g)と1,1-カルボ

ニルジイミダゾール(1.2g)と乾燥テトラヒドロフラン(50ml)との混合物を40℃で2時間攪拌して均一な溶液を得た。この溶液を水素化アルミニウムリチウム(100mg)と乾燥テトラヒドロフラン(50ml)との混合物に窒素ガス雰囲気中、-10℃で滴下した。この混合物に水素化アルミニウムリチウム(100mgを3回)を同じ温度で攪拌下に追加し、これに水(10ml)を加えた。混合物を酢酸でpH5に調整し、減圧下に溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解し、不溶物を濾別した。濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、活性炭処理して濾過した。濾液を減圧下に蒸留した。残渣をエーテル中で粉末化して、3-(2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル)-L-4-チアゾリジンカルブアルデヒド(550mg)を得た。

IR(ヌジョール)  $\nu_{\max}$ : 1740, 1620  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 3.0-3.67(2H, m),

3.77-4.57(3H, m), 4.0(3H, s), 5.43(2H,

(2H, m), 3.07-3.73(2H, m), 4.0-4.53 (2H, m)

元素分析(C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>として)

計算値 C, 51.97; H, 7.41; N, 6.06

測定値 C, 52.01; H, 7.57; N, 6.20

(2)ベンゾフェノンヒドラゾン(196g)の酢酸エチル(1L)溶液に温度を0~10℃に維持しながら、これに酸化ニッケル(483g)を加え、同じ温度で1時間攪拌を続けた。混合物を濾過してニッケルを回収し、濾液をN-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン(177g)の酢酸エチル(1L)溶液に加えた。この溶液を常温で一夜攪拌した。この溶液に酢酸を加えて過剰のジフェニルジアゾメタンを分解した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧下に留去した。残渣を少量の酢酸エチルに溶解し、この溶液をn-ヘキサンに攪拌下に加えた。析出した沈殿を濾取し、風乾して、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒ

s), 7.27(1H, s), 7.74(2H, d, J=9Hz), 7.87(1H, s), 8.3(2H, d, J=9Hz), 9.67(1H, ブロード s)

#### 製造例4

(1)水-ジオキサン50% (V/V) 混合物(2L)に4-ヒドロキシ-L-プロリン(131g)、トリエチルアミン(303g)および2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニリル(270g)を加えた。混合物を常温で5時間攪拌し、塩化メチレン(300mlで3回)で抽出した。水溶液の方を濃塩酸でpH3に調整し、この酸性化した溶液を酢酸エチル(500mlで5回)で抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧下に留去して、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン(177g)を無色の油状物として得た。分析用試料は酢酸エチルから再結晶した。融点126~127℃。

IR(純物質)  $\nu_{\max}$ : 3350, 1730, 1655  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 1.4(9H, s), 1.8-2.4

ドロキシ-L-プロリンジフェニルメチルエステル(256g)を得た。融点103~104℃。

IR(ヌジョール)  $\nu_{\max}$ : 3500, 1720, 1690  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 1.17(8), 1.38(8) 9H,

1.77-2.33(2H, m), 3.13-3.67(2H, m),

4.1-4.63(2H, m), 5.10(1H, d, J=4Hz),

6.83(8), 6.90(8) 1H, 7.38(10H, s),

元素分析(C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>として)

計算値 C, 69.50; H, 6.85; N, 3.52

測定値 C, 69.55; H, 6.89; N, 3.53

(3)氷冷したトリフルオロ酢酸(24ml)のピリジン(48ml)溶液にN-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリンジフェニルメチルエステル(236g)のジメチルスルホキシド(500ml)溶液を加えた。この溶液にN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(372g)を加え、常温で一夜攪拌を継続した。反応混合物をエーテル(3L)で希釈して、これにシュウ酸(162g)のメタノール(500ml)溶液を加えた。二酸化炭素ガスの発生が終了した後、水(500ml)を混合

物に加えた。析出した沈殿を濾過し、有機層を取って炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下に蒸発乾固した。残渣をエーテル-ヘキサン中で粉末化した。粉末をヘキサンで洗浄し、エーテルから再結晶して、N-tert-ブトキシカルボニル-4-オキシ-L-プロリンジフェニルメチルエステル(1.97g)を得た。融点97~98℃。

IR(ヌジール)  $\nu_{\max}$ : 1760, 1740, 1700  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 1.27( $\frac{8}{1.4}$ (s))9H, 2.45(1H, dd, J=18Hz, 3Hz), 3.27(1H, dd, J=18Hz, 10Hz), 3.65(1H, d, J=18Hz), 3.98(1H, d, J=18Hz), 4.82(1H, dd, J=10Hz, 3Hz), 6.86(1H, s), 7.35(10H, s),

元素分析(C<sub>28</sub> H<sub>26</sub> N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>として)

計算値 C, 69.86; H, 6.37; N, 3.53

測定値 C, 69.60; H, 6.47; N, 3.72

(4) トリエチルアミン(7.67g)のエタノール(50ml)溶液をN-tert-ブトキシカルボニル-4-オキシ-L-プロリンジフェニルメチルエステル

7.30(10H, s)

(5) N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシイミノ-L-プロリンジフェニルメチルエステル(5.0g)とメタノール(50ml)との混合物を氷水浴で冷却しながら、これに塩化水素ガスで飽和したメタノール(20ml)を加えた。この混合物を3~5℃で3時間攪拌した。この溶液を減圧濃縮し、残った水溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 8.0に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離して取り、水洗後硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭処理後濾過し、溶媒を減圧下に留去して、4-メトキシイミノ-L-プロリンジフェニルメチルエステル(2.5g)を褐色の油状物として得た。

IR(フィルム)  $\nu_{\max}$ : 3330, 1735  $\text{cm}^{-1}$

NMR(CDC $\frac{0}{3}$ )  $\delta$ ppm: 2.7-3.03(3H, m), 3.6-3.83(2H, m), 3.85(3H, s), 3.9-4.25(1H, m), 6.90(1H, s), 7.33(10H, s)

(6) 2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシ安息香酸(4.4g)とベンゼン(

(15.0g)、N-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(6.34g)およびエタノール(50ml)の混合物に加えた。この溶液を攪拌しながら50℃に6時間加熱した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチルと水とに溶解した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を減圧下に留去して、淡褐色の油状物(14.8g)を得た。この油状物を少量のベンゼンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン、次いでベンゼンで溶離した後、カラムをジイソプロピルエーテルで溶出して、N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシイミノ-L-プロリンジフェニルメチルエステル(8.5g)を無色の粉末として得た。分析用試料はジイソプロピルエーテルから再結晶した。融点108~112℃。

IR(ヌジール)  $\nu_{\max}$ : 1745, 1695  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 1.13-1.57(9H, m), 2.73-3.13(8H, m), 3.83(3H, s), 4.20(2H, s), 4.47-4.83(1H, m), 6.87(1H, s),

50ml)との混合物に塩化チオニル(6.0g)のベンゼン(50ml)溶液を加えた。この混合物を攪拌下に2時間還流した後、減圧下に蒸発乾固した。残渣にベンゼンを加えて再度蒸発乾固し、残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を氷水浴中で冷却した4-メトキシイミノ-L-プロリンジフェニルメチルエステル(4.1g)、トリエチルアミン(2.0g)および酢酸エチル(50ml)の混合物に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、水洗した。有機層を分離して取り、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。油状残渣を酢酸エチル-エーテルで再結晶し、粉碎し、濾過して、1-[2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-4-メトキシイミノ-L-プロリンジフェニルメチルエステル(8.1g)を得た。分析用試料は酢酸エチル-エタノールから再結晶した。融点145~147℃(分解)。

IR(ヌジール)  $\nu_{\max}$ : 1740, 1650  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 2.77-3.56(2H, m),



$\begin{smallmatrix} 3.63(S) \\ 3.75(S) \end{smallmatrix} \} 3H$ , 3.95(3H, s), 4.0-5.3(3H, m), 5.48(2H, s), 6.92(1H, m), 7.28(1H, s), 7.42(10H, s), 7.79(2H, d, J=9Hz), 7.93(1H, s), 8.33(2H, d, J=9Hz)

(7) 1-[2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-4-メトキシイミノ-L-プロリンジフェニルメチルエステル(5.47g)とアニソール(3ml)との混合物にトリフルオロ酢酸(9ml)を加えた。この溶液を常温で30分間攪拌した。この溶液にジイソプロピルエーテルを加え、析出した沈殿を濾取して、1-[2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-4-メトキシイミノ-L-プロリン(4.47g)を得た。

IR(ヌジョール)  $\nu_{max}$ : 1735, 1650  $cm^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 2.72-3.32(2H, m),  $\begin{smallmatrix} 3.72(S) \\ 3.84(S) \end{smallmatrix} \} 3H$ , 4.0(3H, s), 4.12-4.6(2H, m), 4.6-5.0(1H, m), 5.43(2H, s), 7.04(1H, s), 7.72(2H, d, J=9Hz, 2H), 7.84(1H, s), 8.26(2H, d, J=9Hz)

IR(ヌジョール)  $\nu_{max}$ : 1720, 1690  $cm^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 2.6-3.6(2H, m),  $\begin{smallmatrix} 3.70(S) \\ 3.82(S) \end{smallmatrix} \} 3H$ , 3.97(3H, s), 4.0-5.0(3H, m), 5.42(2H, s), 7.12(1H, s), 7.71(2H, d, J=9Hz), 7.82(1H, s), 8.25(2H, d, J=9Hz), 10.16(1H, s)

#### 製造例 5

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-L-プロリンジフェニルメチルエステル(11.85g)とトリフェニルシアノメチレンホスホラン(9.64g)とをテトラヒドロフラン(100ml)に溶解した。この溶液を攪拌下に5時間還流し、次いで溶媒を減圧下に留去した。残渣をベンゼンに溶解してシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出した。目的化合物を含む画分を合わせて溶媒を減圧下に留去して、N-tert-ブトキシカルボニル-4-シアノメチレン-L-プロリンジフェニルメチルエステル(11.2g)を得た。

IR(フィルム)  $\nu_{max}$ : 2230, 1740, 1700  $cm^{-1}$

(8) 1-[2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-4-メトキシイミノ-L-プロリン(3.1g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(2.06g)および乾燥テトラヒドロフラン(200ml)の混合物を40℃で2時間攪拌した。この溶液を水素化アルミニウムリチウム(200mg)および乾燥テトラヒドロフラン(100ml)の混合物に窒素ガス雰囲気中、-10℃で滴下した。この混合物に水素化アルミニウムリチウム(200mgを2回)を追加した。この混合物に水(200ml)を-20℃に加えた。混合物を酢酸でpH 5.0に調整し、酢酸エチルを加えた。有機層を分離して取り、水洗後硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して、1-[2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-4-メトキシイミノ-L-2-ピロリジンカルブアルデヒド(700mg)を黄色粉末として得た。

NMR(CDCl $_3$ )  $\delta$ ppm: 1.2-1.6(9H, m), 2.7-3.3(2H, m), 4.2-4.5(2H, m), 4.5-4.87(1H, m), 5.1-5.4(1H, m), 6.9(1H, s), 7.33(10H, s)

(2) N-tert-ブトキシカルボニル-4-シアノメチレン-L-プロリンジフェニルメチルエステル(9.17g)をメタノール(50ml)に溶解した。この溶液に塩化水素ガスを飽和したメタノール(20ml)を加えた。溶液を室温で4時間攪拌した後、氷水浴で冷却し、トリエチルアミンでpH 8.0に調整した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加えて不溶物を濾別した。濾液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭処理後濾過し、減圧下に溶媒を留去して、4-シアノメチレン-L-プロリンジフェニルメチルエステル(4.32g)を褐色の油状物として得た。

IR(フィルム)  $\nu_{max}$ : 3340, 2200, 1720  $cm^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 2.68-3.0(2H, m), 3.36-3.8(2H, m), 3.88-4.2(1H, m), 5.5-5.72(1H, m), 6.8(1H, s), 7.16-7.5(10H, s)

m)

(3) 2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシベンゾイルクロリド(4.32g)と4-シアノメチレン-L-プロリンジフェニルメチルエステル(4.28g)とを酢酸エチル(80ml)に溶解し、この溶液を氷水浴中で冷却した。この溶液にトリエチルアミン(1.35g)の酢酸エチル(20ml)溶液を加え、常温で2時間攪拌した。反応混合物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、活性炭処理し、溶媒を減圧下に留去して、1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシベンゾイル)-4-シアノメチレン-L-プロリンジフェニルメチルエステル(7.6g)を褐色の油状物として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 2.9-4.0(4H, m), 3.9(3H, s), 4.1-4.5(1H, m), 5.28(2H, s), 5.6-6.1(1H, m), 6.87(1H, s), 7.1-7.6(16H, m), 7.83(1H, s)

(4) 1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシベンゾイル)-4-シアノメチレン-L

物に水素化アルミニウムリチウム(100mgを2回)を追加した。この混合物に水(20ml)と酢酸エチル(300ml)とを-20℃で加えた。不溶物を分別し、母液の有機層を分離して取り、水洗して硫酸マグネシウムで乾燥した後、活性炭処理して母液を減圧下に溶媒を留去して1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシベンゾイル)-4-シアノメチレン-L-2-ピロリジンカルブアルデヒド(2.9g)を黄色粉末として得た。

IR(ヌジール)  $\nu_{\max}$ : 2240, 1730, 1640  $\text{cm}^{-1}$

次に、この発明を実施例により説明する。

#### 実施例 1

1-[2-ニトロ-4-(2-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-4-ヒドロキシ-L-2-ピロリジンカルブアルデヒド(2.54g)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液を10%パラジウム-炭素(1.7g+1.5g)を触媒として、常温で3時間水素添加した。触媒を分別し、母液を減圧濃縮した。生成した沈殿を母液と分離し、酢酸エチルで洗浄し、一夜風乾して、1, 2, 3, 11a

ープロリンジフェニルメチルエステル(4.6g)とアニソール(2ml)との混合物にトリフルオロ酢酸(6ml)を加え、この溶液を常温で2時間攪拌した。この溶液に酢酸エチルを加えた。析出した沈殿を母液と分離し、母液を減圧下に留去して1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシベンゾイル)-4-シアノメチレン-L-プロリン(3.4g)を得た。

IR(ヌジール)  $\nu_{\max}$ : 2240, 1745, 1650  $\text{cm}^{-1}$   
NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 2.9-3.3(2H, m), 3.5-4.0(2H, m), 3.97(3H, s), 4.1-4.5(1H, m), 5.27(2H, s), 5.6-6.0(1H, m), 7.03(1H, s), 7.6(5H, s), 7.87(1H, s)

(5) 1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシベンゾイル)-4-シアノメチレン-L-プロリン(3.3g)とN,N'-カルボニルジイミダゾール(3.7g)と乾燥テトラヒドロフラン(200ml)との混合物を40℃で2時間攪拌した。この溶液を水素化アルミニウムリチウム(400mg)の乾燥テトラヒドロフラン(50ml)中混合物に窒素ガス雰囲気中-10℃で滴下した。この混合

ーテトラヒドロ-2, 8-ジヒドロキシ-5-オキソ-7-メトキシ-5H-ピロロ[2, 1-C][1, 4]ベンゾジアゼピン(888mg)を得た。母液と洗液とを合わせて、溶媒を減圧下に留去した。残渣をエーテル中で粉末化して上記と同じ化合物(445mg)を得た。融点155℃(分解)。

IR(ヌジール)  $\nu_{\max}$ : 3320, 1595, 1455, 1430, 1270  $\text{cm}^{-1}$   
NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 1.6-2.17(2H, m), 2.83-4.0(3H, m), 3.62(3H, s), 4.0-4.5(1H, m), 6.13(1H, s), 7.28(1H, d, J=4Hz), 7.37(1H, s)

#### 実施例 2

(1) 1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシベンゾイル)-4-オキソ-L-2-ピロリジンカルブアルデヒド(1.0g)の酢酸エチル(80ml)溶液を5%パラジウム-硫酸バリウム(1.4g)を触媒として、常温で3時間水素化した。触媒を分別した後、母液を減圧下に蒸発乾固し、残渣を酢酸エチル中で粉砕し、母液と分離し、母液を減圧下に留去して1, 2, 3,

11a-テトラヒドロ-2,5-ジオキソ-7-メトキシ-8-ベンジルオキシ-5H-ピロロ[2,1-C][1.4]ベンゾジアゼピン(0.85g)を得た。

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 3.0-4.0(3H, m), 3.95(3H, s), 4.1-4.67(1H, m), 5.26(2H, s), 7.02(1H, s), 7.43(5H, s), 7.65(1H, s), 7.83(1H, d, J=3Hz)

(2) 1, 2, 3, 11a-テトラヒドロ-2,5-ジオキソ-7-メトキシ-8-ベンジルオキシ-5H-ピロロ[2,1-C][1.4]ベンゾジアゼピン(0.8g)をメタノール(30ml)および酢酸エチル(70ml)に溶解した。この溶液を10%パラジウム-炭素(500mg)を触媒として、常温で30分間水素添加した後、濾過した。濾液を減圧蒸留して残渣をメタノールと酢酸エチルとの混合溶媒(1:20)中で粉末化し、濾過して、1, 2, 3, 11a-テトラヒドロ-2,5-ジオキソ-7-メトキシ-8-ヒドロキシ-5H-ピロロ[2,1-C][1.4]ベンゾジアゼピン(193mg)を得た。

°C

IR(ヌジオール)  $\nu_{\max}$ : 3350, 1610  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 3.0-3.5(2H, m), 3.76(3H, s), 3.9-4.8(3H, m), 7.0(1H, s), 7.16(1H, s), 7.62(1H, ブロード s)

#### 実施例 4

1-[2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-4-メトキシイミノ-L-2-ピロリジンカルブアルデヒド(650mg)の酢酸エチル(60ml)溶液を5%パラジウム-硫酸バリウム(1.8g)を触媒として、常温で4時間水素添加した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下に蒸発乾固した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル中で粉末化し、濾過して1, 2, 3, 11a-テトラヒドロ-2-メトキシイミノ-5-オキソ-7-メトキシ-8-ヒドロキシ-5H-ピロロ[2,1-C][1.4]ベンゾジアゼピン(184mg)を得た。

IR(ヌジオール)  $\nu_{\max}$ : 1620, 1520  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 2.5-3.1(2H, m), 3.1

IR(ヌジオール)  $\nu_{\max}$ : 1740, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 3.0-4.0(3H, m), 2.5-4.0(4H, m), 3.76(3H, s), 4.0-4.5(1H, m), 6.66(1H, s), 6.80(1H, d, J=4Hz), 7.60(1H, s)

#### 実施例 3

3-[2-ニトロ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾイル]-L-4-チアゾリジンカルブアルデヒド(300mg)を酢酸エチル(60ml)とメタノール(20ml)との混合溶媒に溶解した。この溶液をパラジウム-硫酸バリウム(250mg)を触媒として、常温で2時間水素添加し、この反応混合物に10%パラジウム-炭素(200mg)を加えて、水素添加をさらに2時間継続した。触媒を濾別し、濾液を減圧下に蒸発乾固した。残渣をエーテルおよび酢酸エチル-エーテル(1:2)で粉末化して、1, 11a-ジヒドロ-5-オキソ-7-メトキシ-8-ヒドロキシ-3H, 5H-チアゾロ[4,3-C][1.4]ベンゾジアゼピン(41mg)を得た。融点 187~188

-4.1(2H, m), 3.80(3H, s), 3.83(3H, s), 4.1-4.67(1H, m), 6.58(1H, s), 7.02(1H, s), 7.24(1H, d, J=3Hz), 10.23(1H, s)

#### 実施例 5

1-(2-ニトロ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシベンゾイル)-4-シアノメチレン-L-2-ピロリジンカルブアルデヒド(2.9g)をメタノール(10ml)と酢酸エチル(150ml)との混合溶媒に溶解した。この溶液を10%パラジウム-炭素(400mg)を触媒として、常温で2時間水素添加した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下に蒸発乾固した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル(1:2)中で粉末化して、1, 2, 3, 11a-テトラヒドロ-2-シアノメチレン-5-オキソ-7-メトキシ-8-ヒドロキシ-5H-ピロロ[2,1-C][1.4]ベンゾジアゼピン(635mg)を得た。

IR(ヌジオール): 1620, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 3.23-4.0(4H, m), 3.8(3H, s), 4.1-4.5(1H, m), 5.0-5.3(1H,

m), 7.0 (1H, s), 7.2 (1H, d, J=4Hz), 7.76  
(1H, s)

# 実施例 6

1, 2, 3, 11a-テトラヒドロ-2, 8-ジヒ  
ドロキシ-5-オキソ-7-メトキシ-5H-ピ  
ロロ[2, 1-C][1, 4]ベンゾジアゼピン(400  
mg)のメタノール(100ml)溶液を冷蔵庫中に5  
日間放置した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣  
をエチルエーテル-酢酸エチル(1:1)中で粉末  
化して、1, 2, 3, 10, 11, 11a-ヘキサヒドロ  
-2, 8-ジヒドロキシ-5-オキソ-7, 11-  
ジメトキシ-5H-ピロロ[2, 1-C][1, 4]  
ベンゾジアゼピン(310mg)を黄色粉末として得  
た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 1.57-2.4(2H, m),  
3.0-4.0(3H, m), 3.17(3H, s), 3.63(3H,  
s), 4.0-4.5(1H, m), 6.28(1H, s), 7.0(  
1H, s), 7.81(1H, d, J=6Hz)

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高

